

51

Int. Cl.:

C 07 d, 91/22

BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND

DEUTSCHES



PATENTAMT

52

Deutsche Kl.:

12 p, 4/01

10

11

21

22

43

# Offenlegungsschrift 2245 560

Aktenzeichen: P 22 45 560.3

Anmeldetag: 16. September 1972

Offenlegungstag: 21. März 1974

Ausstellungspriorität: —

30

Unionspriorität

32

Datum: —

33

Land: —

31

Aktenzeichen: —

54

Bezeichnung: Verfahren zur Herstellung von 4-Alkoxy-carbonyl-2-thiazolinen

61

Zusatz zu: —

62

Ausscheidung aus: —

71

Anmelder: BASF AG, 6700 Ludwigshafen

Vertreter gem. §16 PatG: —

72

Als Erfinder benannt: Schöllkopf, Ulrich, Prof. Dr., 3406 Bovenden; Hoppe, Dieter, Dr.; Harms, Rüdiger; 3400 Göttingen

DT 2 245 560

ORIGINAL INSPECTED

• 3.74 409 812/1192

5/90

AN

Unser Zeichen: O.Z. 29 404 D/Bht

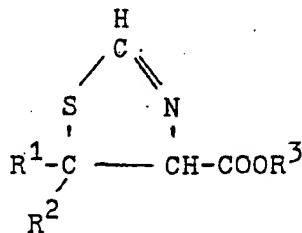
6700 Ludwigshafen, 15.9.1972

Verfahren zur Herstellung von 4-Alkoxycarbonyl-2-thiazolinen

Es ist bekannt, daß Thiazolinderivate beispielsweise als Ausgangsverbindungen zur Synthese von Verbindungen mit Penicillinstruktur verwendet werden können. Geeignete in 2-Stellung unsubstituierte 4-Alkoxycarbonyl-2-thiazoline sind jedoch nach den bisher bekannten Verfahren nur schwierig und umständlich zu synthetisieren. So kann man 4-Äthoxycarbonyl-5,5-dimethyl-2-thiazolin durch einen Ringschluß des auch nur sehr schwer zugänglichen N-Formyl-penicillaminäthylesters mit Bortrifluorid-ätherat (M.R. Bell et al., J. Amer. Chem. Soc. 92, 2178 (1970)) oder durch eine Umsetzung mit Form-imidoäthylester (A.K. Boze et al., J. Amer. Chem. Soc. 90, 4508 (1968)) erhalten.

Es wurde nun ein einfaches und leicht durchzuführendes Verfahren zur Herstellung von in 5-Stellung mono- oder disubstituierten 4-Alkoxycarbonyl-2-thiazolinen gefunden, bei dem man  $\beta$ -substituierte  $\alpha$ -Isocyanacrylsäureester in einem Lösungsmittel mit Schwefelwasserstoff umsetzt.

Das erfindungsgemäße Verfahren führt zu neuen 4-Alkoxycarbonyl-2-thiazolinen der Formel



2245560

in der die Substituenten  $R^1$  und  $R^2$  Wasserstoff, einen gesättigten oder ungesättigten, geradkettigen, verzweigten oder cyclischen, gegebenenfalls substituierten Alkylrest mit 1 bis 18 Kohlenstoffatomen, einen gegebenenfalls substituierten aromatischen oder heteroaromatischen Rest, wobei  $R^1$  und  $R^2$  gleich oder verschieden sein können und nur einer der Substituenten Wasserstoff oder Methyl darstellt, oder  $R^1$  und  $R^2$  zusammen mit dem sie verbindenden Kohlenstoffatom einen cycloaliphatischen oder heterocyclischen Ring mit 3 bis 18 Ringgliedern und  $R^3$  einen gegebenenfalls substituierten niederen Alkylrest bedeuten.

Die  $\alpha$ -Isocyanacrylsäureester sind beispielsweise aus entsprechend  $\beta$ -substituierten Formylamino-acrylsäureestern leicht zugängliche und in hohen Ausbeuten herstellbare Verbindungen, da die Formylamino-acrylester sich auf übliche Weise in die  $\alpha$ -Isocyanacrylsäureester überführen lassen, wobei man sich beispielsweise einer von Ugi und Mitarbeitern in der Angewandten Chemie 77, 492 (1965) beschriebenen oder anderen bekannten Methoden, wie die von R. Appel und Mitarbeitern, Angewandte Chemie 83, 143 (1965), bedienen kann.

Die Formylaminoacrylsäureester wiederum kann man aus  $\alpha$ -metallierten Isocyanessigsäureestern und den entsprechenden Carbonylverbindungen bequem und in hohen Ausbeuten erhalten. Für diese Umsetzung sei als Literaturstelle beispielsweise U. Schöllkopf und Mitarbeiter, Angewandte Chemie 81, 701 (1969), genannt.

Die als Ausgangsverbindungen verwendeten in  $\beta$ -Stellung mono- oder disubstituierten  $\alpha$ -Isocyanacrylsäureester werden vorteilhaft in einem Lösungsmittel gelöst und mit Schwefelwasserstoff, der zweckmäßigerweise bei Temperaturen von 20 bis 40°C eingeleitet wird, umgesetzt.

Als Lösungsmittel können beispielsweise chlorierte Kohlenwasserstoffe, wie Chloroform, Tetrachlorkohlenstoff oder Methylen-

chlorid, Dialkyläther oder gesättigte cyclische Äther, wie Diäthyläther oder Tetrahydrofuran oder Dioxan oder Ester, wie Essigsäureäthylester, oder Alkohole, wie Methanol, Äthanol, Isopropanol oder Butanol, verwendet werden.

Die Umsetzung kann vorteilhaft in Gegenwart von Basen vorgenommen werden. Als zweckmäßige Basen können organische tertiäre Amine, insbesondere Triäthylamin, Tributylamin, N,N-Dimethylanilin oder Pyridin, Natriumalkoholat oder auch Alkalisulfide verwendet werden. Dabei werden die Basen etwa in Mengen von 1 bis 100, bevorzugt etwa 10 Molprozent, berechnet auf den  $\alpha$ -Isocyanacrylester, zugesetzt. Die Umsetzung der  $\alpha$ -Isocyanacrylester mit Schwefelwasserstoff kann aber auch ohne Zugabe einer Base ablaufen.

In der Regel leitet man Schwefelwasserstoff bis zur Sättigung in die Lösung der Ausgangsverbindung ein. Die Umsetzung ist beendet, wenn von einer Probe des Reaktionsgemisches im IR-Spektrum kein Isonitril mehr nachweisbar ist.

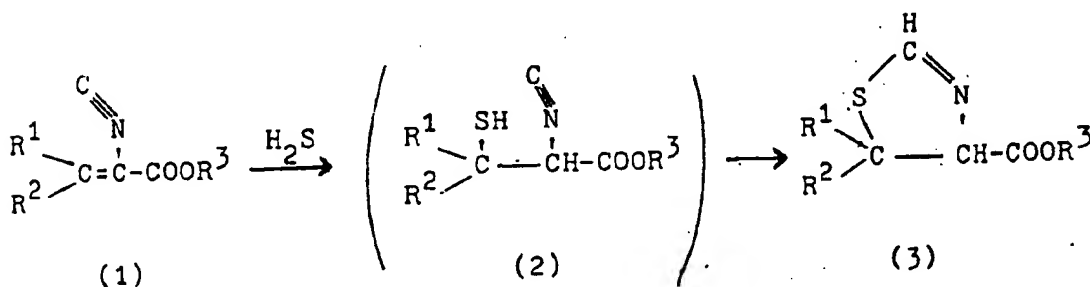
Zur Aufarbeitung verdampft man in der Regel das Lösungsmittel und isoliert das 4-Alkoxycarbonyl-2-thiazolin beispielsweise durch eine Vakuumdestillation oder durch Umkristallisieren in einem geeigneten Lösungsmittel. Die erhaltenen 4-Alkoxycarbonyl-2-thiazoline sind charakterisiert durch NMR-Signale bei 1,8 bis 2,1  $\tau$ ,  $J_{24}$  ca. 2,5 Hz für das C-2-Proton und durch eine IR-Absorption bei  $1\,560\text{ cm}^{-1}$  ( $\nu_{\text{NC}}$ ).

Ein besonderer Vorteil des erfindungsgemäßen Verfahrens ist die Verwendung von außerordentlich leicht zugänglichen Ausgangsmaterialien, wobei 4-Alkoxycarbonyl-2-thiazoline, die in verschiedenartigster Weise in 5-Stellung substituiert sein können, bequem und in guten Ausbeuten erhalten werden.

Die in 5-Stellung mono- oder disubstituierten 4-Alkoxycarbonyl-2-thiazoline sind wertvolle Zwischenprodukte zur Synthese von

Heilmitteln. Insbesondere eignen sie sich zur Synthese von Verbindungen der Penicillinreihe. Mit den bisher bekannten Verfahren konnten die Substituenten in 5-Stellung der Thiazolinverbindung nicht in der Breite variiert werden, wie es mit dem erfindungsgemäßen Verfahren möglich geworden ist.

Das neue Verfahren läßt sich durch das folgende Formelschema veranschaulichen:



Der Schwefelwasserstoff wird an den  $\alpha$ -Isocyanacrylsäureester der Formel 1 angelagert. Als Zwischenprodukt kann man einen  $\beta$ -Mercapto- $\alpha$ -isocyanpropionsäureester der Formel 2 formulieren, das anschließend zum Thiazolinderivat cyclisiert wird. Dieses als Vorstufe der Cyclisierung entstehende Zwischenprodukt kann bei der Umsetzung von  $\beta$ -Phenyl- $\alpha$ -isocyanacrylsäureester mit Schwefelwasserstoff IR-spektroskopisch nachgewiesen werden ( $\nu_{\text{NC}}$  2160  $\text{cm}^{-1}$ ,  $\nu_{\text{SH}}$  2400  $\text{cm}^{-1}$ ).

Bei den verwendeten  $\beta$ -substituierten  $\alpha$ -Isocyanacrylsäureestern der Formel 1 handelt es sich vorzugsweise um Ester von niederen Alkoholen mit 1 bis 7 Kohlenstoffatomen, wie Äthanol, Methanol, n-Propanol, Isopropanol, n-Butanol, Isobutanol, tert.-Butanol oder Benzylalkohol.

Dementsprechend bedeutet in den Formeln 1 und 3  $\text{R}^3$  bevorzugt einen niederen, gegebenenfalls durch Phenyl substituierten Alkylrest. Die bevorzugten  $\beta$ -substituierten  $\alpha$ -Isocyanacryl-ester sind die Äthylester.

2245560

Die Substituenten  $R^1$  und  $R^2$  an dem  $\alpha$ -Isocyanacrylester, die nach der Umsetzung am Thiazolring gemäß Formel 3 in 5-Stellung wiederzufinden sind, können die verschiedensten über ein Kohlenstoffatom gebundenen Reste bedeuten.

$R^1$  und  $R^2$  können die verschiedensten organischen Reste bedeuten, sie können gleich oder verschieden sein und einer der Substituenten kann ein Wasserstoffatom bedeuten.

Als Reste für  $R^1$  bzw.  $R^2$  haben sich gesättigte oder ungesättigte, geradkettige, verzweigte oder cyclische, gegebenenfalls substituierte Alkylreste mit 1 bis 18 Kohlenstoffatomen, wie Methyl, Äthyl, tert.-Butyl, Isopropyl, n-Hexyl, Hexadecyl oder Cyclohexyl bewährt.

$R^1$  und  $R^2$  können zusammen mit dem sie verbindenden Kohlenstoffatom einen cycloaliphatischen oder heterocyclischen Ring mit 3 bis 18, bevorzugt 3 bis 8 Gliedern im Ring bedeuten. In diesem besonderen Fall, werden 5-Spirocycloalkan-4-alkoxycarbonyl-2-thiazoline erhalten, wie die Spirocyclohexan-, Spirocyclopentan-, Spirocyclopropan- oder Spiro-oxa- (bzw. -thia- oder -aza-) cycloalkanverbindung.

$R^1$  bzw.  $R^2$  können aromatische carbocyclische oder aromatische heterocyclische Ringe, wie Phenyl, Naphthyl, Furyl, Pyridyl oder Thienyl bedeuten.

$R^1$  bzw.  $R^2$  können auch ungesättigte Reste, wie den Styrylrest oder Allyl, Dimethylallyl, Cyclohexenyl bedeuten.

Die für  $R^1$  und  $R^2$  genannten Reste können noch zusätzlich substituiert sein, beispielsweise durch Reste wie Phenyl, Halogen, insbesondere Fluor, Chlor, Brom, Alkoxy, Alkylthio, Dialkylamino, Alkoxycarbonyl oder Trialkylsilyl.

Entsprechend den für die Substituenten  $R^1$ ,  $R^2$  und  $R^3$  genannten Bedeutungen lassen sich nach dem erfindungsgemäßen Verfahren neue in 5-Stellung mono- oder disubstituierte 4-Alkoxycarbonyl-2-thiazoline und bereits bekannte herstellen.

Als Beispiele für als Ausgangsverbindungen verwendete  $\alpha$ -Isocyanacrylsäureester seien genannt:  $\alpha$ -Isocyan- $\beta,\beta$ -dimethylacrylsäureäthylester,  $\alpha$ -Isocyan-cyclohexylidenessigsäureäthylester,  $\alpha$ -Isocyan- $\beta$ -tert.-butylacrylsäureäthylester,  $\alpha$ -Isocyan-zimtsäureäthylester,  $\alpha$ -Isocyan- $\beta$ -furyl-acrylsäureäthylester,  $\alpha$ -Isocyan-5-phenyl-pentadien-(2,4)-säureäthylester,  $\alpha$ -Isocyan- $\beta$ -methylacrylsäureäthylester,  $\alpha$ -Isocyan- $\beta$ -methyl- $\beta$ -isopropylacrylsäureäthylester,  $\alpha$ -Isocyan- $\beta$ -methyl- $\beta$ -phenylacrylsäureäthylester.

Als Beispiele für die nach dem neuen Verfahren hergestellten 5-substituierten 4-Alkoxycarbonyl-2-thiazoline seien genannt: 4-Äthoxycarbonyl-5,5-dimethyl-2-thiazolin, 4-Äthoxycarbonyl-5-spirocyclohexan-2-thiazolin, 4-Äthoxycarbonyl-5-tert.-butyl-2-thiazolin, 4-Äthoxycarbonyl-5-phenyl-2-thiazolin, 4-Äthoxycarbonyl-5-furyl(2)-2-thiazolin, 4-Äthoxycarbonyl-5-styryl-2-thiazolin, 4-Äthoxycarbonyl-5-methyl-2-thiazolin, 4-Äthoxycarbonyl-5-methyl-5-isopropyl-2-thiazolin, 4-Äthoxycarbonyl-5-methyl-5-phenyl-2-thiazolin.

#### Beispiele

1. 4-Äthoxycarbonyl-5,5-dimethyl-2-thiazolin ( $R^1=R^2=CH_3$ ): In die Lösung von 6,8 g (44,4 mMol)  $\alpha$ -Isocyan- $\beta,\beta$ -dimethylacrylsäureäthylester und 1,0 g (10 mMol) Triäthylamin, in 10 ml Tetrahydrofuran, leitet man bis zur Sättigung, ca. 1 Stunde lang, Schwefelwasserstoff ein. Die Temperatur hält man unter  $40^\circ\text{C}$ . Man zieht das Lösungsmittel unter vermindertem Druck ab und erhält bei der Destillation 6,6 g (80 %) 4-Äthoxycarbonyl-5,5-dimethyl-2-thiazolin vom Sdp.<sub>1</sub>  $80^\circ$ .

2245560

2. 4-Äthoxycarbonyl-2-thiazolin-5-spirocyclohexan ( $R^1=R^2=-(CH_2)_5-$ ):  
In die Lösung von 3,8 g (20 mMol)  $\alpha$ -Isocyan-cyclohexyliden-essigsäureäthylester und 0,2 g (2 mMol) Pyridin in 10 ml Tetrahydrofuran wird bis zur Sättigung, ca. 1 Stunde lang, Schwefelwasserstoff eingeleitet. Nach der Aufarbeitung gemäß Beispiel 1 erhält man 3,5 g (78 %) 4-Äthoxycarbonyl-2-thiazolin-5-spirocyclohexan vom Sdp.<sub>0,1</sub> 100-102°.
  
3. 4-Äthoxycarbonyl-5-tert.-butyl-2-thiazolin ( $R^1=H$ ,  $R^2=tert.-Butyl$ ): In die Lösung von 3,6 g (20 mMol)  $\alpha$ -Isocyan- $\beta$ -tert.-butyl-acrylsäureäthylester und 0,2 g (2 mMol) Triäthylamin in 10 ml Chloroform leitet man 1 Stunde lang Schwefelwasserstoff ein. Man erhält nach der Aufarbeitung 3,6 g (83 %) trans- und cis-4-Äthoxycarbonyl-5-tert.-butyl-2-thiazolin mit Sdp.<sub>0,3</sub> 95-98° (Isomerenverhältnis 4:1).
  
4. 4-Äthoxycarbonyl-5-phenyl-2-thiazolin ( $R^1=H$ ,  $R^2=C_6H_5$ ):  
a): In die Lösung von 5,9 g (25 mMol)  $\alpha$ -Isocyan-zimtsäureäthylester (trans-Isomeres) und 0,25 g (0,25 mMol) Triäthylamin in 15 ml Chloroform leitet man 45 Minuten lang Schwefelwasserstoff ein. Man zieht das Lösungsmittel unter vermindertem Druck ab, wobei 5,8 g Öl hinterbleiben, das zu 90 % aus trans- und cis-4-Äthoxycarbonyl-5-phenyl-2-thiazolin (Mengenverhältnis 3:1) besteht. Ausbeute 90 %.  
b): Ohne Basenzusatz:  
Zur Lösung von 0,8 g (4 mMol)  $\alpha$ -Isocyan-Zimtsäureäthylester in 5 ml Chloroform leitet man bei 20° 2 Stunden lang Schwefelwasserstoff ein. Im IR-Spektrum läßt sich 3-Mercapto-2-isocyan-3-phenylpropionsäureäthylester nachweisen. Man fügt dann 0,03 g Triäthylamin zu, rührt 1 Stunde und erhält nach dem Abdampfen des Lösungsmittels und der Aufarbeitung 0,9 g 4-Äthoxycarbonyl-5-phenyl-2-thiazolin.  
Das nach Versuch a) dargestellte 1:3 cis/trans-Isomerengemisch rührt man zur Äquillibrierung (Epimerisierung) am C-4 1 Stunde mit 5 ml 0,2 n Natriumäthylat in Äthanol. Man zieht das Solvens unter vermindertem Druck ab, versetzt mit 30 ml



2245560

Äther, filtriert das ausgefallene Natriumäthylat ab, engt ein und erhält 1,1 g 4-Äthoxycarbonyl-5-phenyl-2-thiazolin mit einem cis/trans-Verhältnis 1:9.

5. 4-Äthoxycarbonyl-5-furyl-2-thiazolin ( $R^1=H$ ,  $R^2=\text{Furyl-(2)}$ ):  
In die Lösung von 5,7 g (30 mmol)  $\alpha$ -Isocyan- $\beta$ -furyl-acrylsäureäthylester und 0,3 g (3 mmol) Triäthylamin in 15 ml Chloroform leitet man 45 Min., bis zur Sättigung, Schwefelwasserstoff ein. Man dampft das Lösungsmittel unter vermindertem Druck ab, wobei 6,8 g Öl hinterbleiben, das zu 50 % aus trans- und cis-4-Äthoxycarbonyl-5-furyl-(2)-2-thiazolin (Isomerengemisch 8:1) besteht. Die Destillation liefert 5,4 g (80 %) mit Sdp.<sub>0,1</sub> 115-120°.
6. 4-Äthoxycarbonyl-5-styryl-2-thiazolin ( $R^1=H$ ,  $R^2=\text{Styryl}$ ):  
In die Lösung von 4,6 g (20 mmol)  $\alpha$ -Isocyan-5-phenylpentadien(2,4)-säureäthylester und 0,2 g (2 mmol) Triäthylamin in 10 ml Chloroform wird 1 Stunde, bis zur Sättigung, Schwefelwasserstoff eingeleitet. Nach dem Verdampfen des Lösungsmittels hinterbleiben 5,2 g Öl, das zu 40 % aus trans- und cis-4-Äthoxycarbonyl-5-styryl-2-thiazolin besteht. (Isomerenverhältnis 5:1). Ausbeute ca. 40 %.

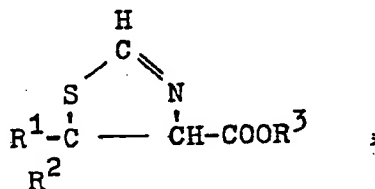
409812/1192

2245560

Patentansprüche

1. Verfahren zur Herstellung von in 5-Stellung mono- oder disubstituierten 4-Alkoxy-carbonyl-2-thiazolinen, dadurch gekennzeichnet, daß man  $\beta$ -substituierte  $\alpha$ -Isocyanacrylsäureester in einem Lösungsmittel mit Schwefelwasserstoff umsetzt.
2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man die Umsetzung mit Schwefelwasserstoff in Gegenwart von Basen vornimmt.

3. 4-Alkoxy-carbonyl-2-thiazoline der Formel



in der die Substituenten  $\text{R}^1$  und  $\text{R}^2$  Wasserstoff, einen gesättigten oder ungesättigten, geradkettigen, verzweigten oder cyclischen, gegebenenfalls substituierten Alkylrest mit 1 bis 18 Kohlenstoffatomen, einen gegebenenfalls substituierten aromatischen oder heteroaromatischen Rest, wobei  $\text{R}^1$  und  $\text{R}^2$  gleich oder verschieden sein können und nur einer der Substituenten Wasserstoff oder Methyl darstellt, oder  $\text{R}^1$  und  $\text{R}^2$  zusammen mit dem sie verbindenden Kohlenstoffatom einen cycloaliphatischen oder heterocyclischen Ring mit 3 bis 18 Ringgliedern und  $\text{R}^3$  einen gegebenenfalls substituierten niederen Alkylrest bedeuten.

Badische Anilin- & Soda-Fabrik AG

409812/1192